

Wiesława Leśniak✉

Pracownia Białek Wiążących Wapń, Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marceliego Nenckiego PAN, Warszawa

✉Pracownia Białek Wiążących Wapń, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa; tel.: (22) 589 23 32, e-mail: w.lesniak@nencki.gov.pl

Artykuł otrzymano 20 czerwca 2018 r.
Artykuł zaakceptowano 13 lipca 2018 r.

Słowa kluczowe: choroby rzadkie, epigenetyka, metylacja DNA, mikroRNA, modyfikacje histonów, piętnowanie genomowe

Wykaz skrótów: AS – zespół Angelmana; BDNF – czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego; CBP – acetylotransferaza histonowa; DNMT – metylotransferaza DNA; HDAC – deacetylaza histonowa; HSAN – dziedziczna neuropatia czuciowa i autonomiczna; HSNIE – dziedziczna neuropatia czuciowa i autonomiczna powiązana z demencją i utratą słuchu; IC – centrum piętnowania; LTP – długotrwałe pobudzenie synaptyczne; MBD – domena wiążąca zmetylowaną cytozynę; miRNA – mikroRNA; PWS – zespół Pradera-Williego; RSTS – zespół Rubinsteina-Taybiego; TS – domena DNMT1 odpowiedzialna za wiązanie z UHRF1

Podziękowania: Praca finansowana z działalności statutowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN.

STRESZCZENIE

Choroby rzadkie o podłożu epigenetycznym są wynikiem zaburzeń czynników/procesów odpowiedzialnych za epigenetyczne modyfikacje chromatyny oraz regulację poziomu mikroRNA. Ich przyczyną są najczęściej mutacje punktowe lub mutacje chromosomalne, np. delecje, zachodzące *de novo* we wczesnym okresie embrionalnym. Stanowią one heterogenną grupę chorób wieloukładowych dotyczących zwłaszcza układu nerwowego i wywołujących niesprawność intelektualną różnego stopnia. Badania na modelach zwierzęcych pozwalają przede wszystkim wnikać w molekularny mechanizm obserwowanych zaburzeń i przyczynowo powiązać pierwotną zmianę, która zaszła w genomie, z objawami choroby, ale także dostarczają nieocenionych danych pozwalających planować skuteczne terapie. Chorzy powinni być objęci wszechstronną opieką lekarską i wspomagani różnymi formami terapii, a także mieć dostęp do najnowszych metod leczenia. W niniejszej pracy opisano charakterystyczne symptomy, molekularne podłoże i aktualny stan wiedzy na temat wybranych chorób o podłożu epigenetycznym.

WPROWADZENIE

Mianem epigenetyczny (przedrostek *epi* pochodzi z greki i oznacza „na”, „ponad”) określa się czynnik biologiczny, który jest w stanie wywołać zmianę ekspresji genu bez zmiany jego sekwencji nukleotydowej. Aktualnie wyróżnia się trzy takie czynniki/procesy: metylację DNA [1,2], modyfikacje potranslacyjne białek histonowych [3] oraz mikroRNA (miRNA) [4]. Dwa pierwsze czynniki działają na poziomie struktury chromatyny czyniąc ją bardziej lub mniej dostępną dla polimerazy II RNA i procesu transkrypcji, natomiast miRNA reguluje poziom powstałego mRNA. Do grupy chorób rzadkich o podłożu epigenetycznym zalicza się choroby spowodowane nieprawidłowym działaniem któregoś z wymienionych wyżej czynników/procesów, które może być wynikiem mutacji w genach białek zaangażowanych w epigenetyczną regulację ekspresji genów lub mutacji chromosomalnych (np. delecji, translokacji) zakłócających charakterystyczny dla danej komórki wzór epigenetycznych modyfikacji chromatyny. Oba typy zdarzeń, często określane mianem epimutacji, mogą prowadzić do represji aktywnego transkrypcyjnie genu lub, odwrotnie, aktywacji transkrypcji genu, który w prawidłowych warunkach nie ulega ekspresji.

Choroby o podłożu epigenetycznym ze względu na to, że dotyczą czynników mających wpływ na ekspresję wielu różnych genów, prowadzą w rezultacie do zakłócenia równowagi licznych procesów zachodzących w organizmie i stanowią grupę chorób wieloukładowych, dodatkowo jeszcze zróżnicowanych ze względu na charakter pierwotnej zmiany np. miejsca mutacji bądź rozmiaru delecji. Ich diagnostyka jest trudna a diagnoza powinna być potwierdzona badaniem genetycznym. Zaburzenia dotyczą najczęściej układu nerwowego, z upośledzeniem umysłowym w stopniu głębokim włącznie, ale także układów kostnego, mięśniowego, oddechowego, pokarmowego i innych. W przeważającej większości choroby te są wynikiem mutacji *de novo* zachodzących na bardzo wczesnym etapie rozwoju embrionalnego, kiedy ustala się wzór modyfikacji epigenetycznych chromatyny. W niniejszym artykule podano jedynie przykłady chorób powstałych na skutek zaburzeń w działaniu każdego w wymienionych wcześniej czynników epigenetycznych; aktualną i wyczerpującą listę chorób rzadkich o podłożu epigenetycznym można znaleźć m.in. w pracy Berdasco i Esteller [5]. Ze względu na ograniczoną ilość miejsca w artykule podano odnośniki głównie do prac przeglądowych, które z kolei skierują Czytelnika do obszernej literatury na dany temat.

CHOROBY RZADKIE SPOWODOWANE ZABURZENIAMI W METYLACJI DNA

DZIEDZICZNA NEUROPATIA CZUCIOWA I AUTONOMICZNA POWIĄZANA Z DEMENCJĄ I UTRATĄ SŁUCHU

Dziedziczna neuropatia czuciowa i autonomiczna HSAN (ang. *hereditary sensory and autonomic neuropathy*) powiązana z demencją i utratą słuchu (HSAN1E) należy do grupy neuropatii, czyli chorób atakujących nerwy obwodowe. Polegają one na zaburzeniu przewodzenia informacji ruchowych i czuciowych wzdłuż włókien nerwowych [6]. W przypadku HSAN1E występują 3 główne objawy: utrata słuchu, utrata czucia, pogorszenie zdolności poznawczych (demencja), mogą pojawiać się też drgawki i zaburzenia snu. Zaburzenie to pojawia się w dojrzałym wieku, zwykle pomiędzy 20 a 50 rokiem życia, i dotyczy obu płci. Ma charakter postępujący; kondycja pacjentów stale się pogarsza, a średnia życia wynosi około 50 lat [5].

HSAN1E spowodowane jest mutacjami w genie metylotransferazy 1 DNA (DNMT1) czyli enzymu katalizującego metylację DNA [1,2,7,8]. W DNA kręgowców metylacji mogą ulegać reszty cytozyny w obrębie dinukleotydu CG. Metylacja DNA hamuje proces transkrypcji genu, gdyż uniemożliwia wiązanie się niektórych czynników transkrypcyjnych, a zarazem sprzyja wiązaniu specyficznych białek posiadających domeny rozpoznające zmetylowane reszty cytozyny, tzw. domeny MBD (ang. *methyl binding domain*), a za ich pośrednictwem także kompleksów represorowych hamujących proces transkrypcji [1,2]. Każdy typ komórek w organizmie posiada swój charakterystyczny wzór metylacji DNA, decydujący o wzorze ekspresji genów. Najniższy poziom metylacji DNA obserwuje się w komórkach rozrodczych (także w komórkach macierzystych i indukowanych komórkach macierzystych). Poziom ten obniża się jeszcze po zapłodnieniu, po czym począwszy od etapu blastuli, zostaje odbudowany w sposób charakterystyczny dla nowopowstających tkanek [9]. Podczas podziału komórek nowo syntetyzowana nić DNA ulega metylacji według wzoru obecnego na „starej” nici. Reakcja ta zachodzi w fazie S cyklu komórkowego i jest katalizowana przez DNMT1. Z kolei metylotransferazy DNMT3a i DNMT3b katalizują proces metylacji DNA *de novo* i wykazują szczególnie wysoką aktywność w trakcie embriogenezy [7].

Mutacje DNMT1 zidentyfikowane u pacjentów z tym typem neuropatii lokują się w domenie TS (ang. *targeting sequence*) znajdującej się w N-końcowym odcinku białka i upośledzają jego wiązanie z białkiem UHRF1 odpowiedzialnym za wiązanie DNMT1 z DNA [8]. Białko UHRF1 ma zdolność wiązania się z semimetylowaną nicią DNA i w ten sposób „zakotwicza” DNMT1 w widelkach replikacyjnych umożliwiając metylację nowo powstałej nici DNA. Co ciekawe, DNMT1 pozostaje związana z chromatyną również w fazie G2. Oddziaływanie metylotransferazy DNMT1 z UHRF1 wywołuje zmiany konformacyjne znoszące autohamowanie enzymu [10]. Wykazano, że brak UHRF1 lub upośledzenie wiązania DNMT1 z tym

białkiem z powodu mutacji w domenie TS prowadzi do dysocjacji enzymu od chromatyny oraz jego ubikwitynacji i degradacji lub agregacji w cytoplazmie [10, 11].

U chorych z neuropatią HSAN1E obserwuje się niższy ogólny poziom metylacji genomowego DNA, ale mechanizm łączący ten fakt z symptomami choroby nie jest znany. Nie wiadomo, dlaczego konsekwencje mutacji DNMT1 ujawniają się zwłaszcza w obwodowym, ale także ośrodkowym, układzie nerwowym i dotyczą neuronów tj. komórek postmitotycznych. Dane literaturowe dostarczają co prawda dowodów na istnienie dynamicznych zmian w metylacji DNA, mogących mieć wpływ na plastyczność neuronalną, ale dotyczą one zdolnych do podziału neuroblastów lub/i aktywności metylotransferaz DNMT3a i DNMT3b odpowiedzialnych za metylację *de novo* [12]. Delecja genu *DNMT1* w post-mitotycznych neuronach korowych myszy nie powodowała ani zmian w poziomie metylacji DNA ani też nie wpływała na kondycję i przeżywalność neuronów [13]. Niemniej jednak badania na prekursorach neuronów siatkówki wykazały, że brak aktywności DNMT1 na etapie neurogenezy skutkowało zaburzeniem dojrzewania i różnicowania neuronów oraz ich degeneracją [14]. Wydaje się zatem, że efekt mutacji w domenie TS DNMT1 może ulegać kumulacji i uwidaczniać się dopiero w dorosłym życiu.

W przypadku neuropatii HSAN1E leczenie jest wyłącznie objawowe, polega na leczeniu ran nabytych wskutek braku odczuwania bólu receptorowego, łagodzeniu bólu neuropatycznego oraz objawów demencji (np. skrajnego niepokoju, halucynacji) środkami farmakologicznymi. Konieczne jest stosowanie aparatów słuchowych.

ZESPÓŁ RETTA

Objawy zespołu Retta (ang. *Rett syndrome*) pojawiają się pomiędzy 9 a 18 miesiącem życia. W tym okresie charakterystyczna jest regresja nabytych przez dziecko zdolności manualnych oraz werbalnych aż do utraty zdolności mowy włącznie (mutyzm) oraz zastąpienie ruchów celowych ruchami stereotypowymi (np. klaskanie). Widoczne stają się małogłowie, pojawiają się objawy charakterystyczne dla autyzmu (brak zainteresowania otoczeniem, zaburzenia snu, zachowania nieadekwatne do sytuacji). Z biegiem czasu chorzy zaczynają wykazywać większe zainteresowanie otoczeniem i kontaktem z ludźmi, w czym ogranicza ich niepełnosprawność intelektualna, zwykle w stopniu głębokim, postępująca niezdolność ruchowa (ataksja), problemy dotyczące układu oddechowy i pokarmowy oraz problemy ortopedyczne (osteoporoza, skolioza) sprawiające, że wielu chorych skazanych jest na wózek inwalidzki [15,16]. Choroba dotyka dziewczynki z częstością od 1:10 000 do 1:23 000 żywych urodzeń. W przypadku chłopców choroba jest letalna w okresie embrionalnym lub wczesnym dzieciństwie. Za występowanie zespołu Retta odpowiadają punktowe mutacje oraz delecje, zachodzące najczęściej *de novo*, w genie kodującym białko MeCP2 (ang. *methyl-CpG-binding protein 2*) zlokalizowanym na chromosomie X. Osiem najczęstszych mutacji odpowiada za 60% zdiagnozowanych przypadków [16]. MeCP2 należy do wspo-

mnianych wcześniej białek posiadających domenę MBD, poprzez którą wiąże zmetylowaną cytozynę [1,2]. Za pośrednictwem innej domeny białko MeCP2 oddziałuje z deacetylazami histonów (HDAC), które są składnikami kompleksów SIN3A i NCoR-SMRT skupiających białka będące represorami transkrypcji. Powoduje to związanie się kompleksów represorowych z DNA, co z kolei prowadzi do kondensacji chromatyny, jej przebudowy w kierunku heterochromatyny, i do zahamowania transkrypcji [16]. MeCP2 może również hamować transkrypcję niektórych pre-miRNA. Klasyyczny obraz MeCP2 jako inhibitora transkrypcji zakłóciły doniesienia o tym, że w komórkach pozbawionych MeCP2 obserwuje się nie tylko wzrost, ale też spadek ekspresji niektórych genów co sugeruje, że białko to może działać także jako aktywator transkrypcji [17]. Zaproponowano, że aktywacja może dotyczyć genów, których ekspresja jest regulowana przez czynniki transkrypcyjne z rodziny FOXO. MeCP2, poprzez oddziaływanie z HDAC, ułatwiałoby deacetylację czynników FOXO, co prowadzi do ich aktywacji. Aktywacja transkrypcji niektórych genów przez MeCP2 może też być wynikiem oddziaływania tego białka z czynnikiem transkrypcyjnym CREB1. MeCP2 należy zatem uważać za modulator procesu transkrypcji [16].

Związek pomiędzy biologiczną aktywnością MeCP2 a symptomami choroby, dotyczącymi głównie układu nerwowego, wydaje się być stosunkowo dobrze udokumentowany. MeCP2 jest syntetyzowany w całym organizmie, ale w mózgu osiąga szczególnie wysoki poziom. Analiza anatomiczna wykazała, że pacjenci z zespołem Retta mają mniejszą objętość mózgu oraz mniejsze neurony o ograniczonej liczbie dendrytów i kolców dendrytycznych [18]. Doświadczenia na modelach mysich pokazały, że brak (lub zaburzenia funkcji) MeCP2 w mózgu zwierząt w pełni oddaje anatomiczne, ruchowe i behawioralne zaburzenia obserwowane u pacjentów z zespołem Retta, a mianowicie powoduje zmniejszenie rozmiaru neuronów, ograniczenie liczby rozgałęzień dendrytów (tj. słabszą arboryzację), niższą gęstość i zmienioną morfologię kolców dendrytycznych. Co więcej, zablokowanie ekspresji genu kodującego MeCP2 w poszczególnych rejonach mózgu powoduje specyficzne symptomy, typowe dla choroby, a jednocześnie specyficzne dla funkcji danego rejonu [16]. Uważa się, że MeCP2 wpływa głównie na procesy związane z dojrzewaniem neuronów czyli np. na synaptogenezę, plastyczność synaptyczną, tworzenie sieci funkcjonalnych. Utrata MeCP2 powoduje zmiany w pobudliwości neuronalnej i upośledzenie plastyczności zależnej od doświadczenia (ang. *experience-dependent plasticity*). Z kolei przywrócenie obecności MeCP2 w postmitotycznych neuronach myszy cofa objawy wywołane niedoborem tego białka [19]. Jednym z białek, których poziom ulega obniżeniu w wyniku braku MeCP2 lub syntezy zmutowanych form tego białka, jest czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) [20]. Czynnikiem ten, poprzez aktywację receptora TrkB, uruchamia szereg ścieżek sygnałowych w komórkach i jest niezbędny dla przeżycia i funkcjonowania neuronów, a także dla prawidłowej transmisji i plastyczności synaptycznej oraz indukcji długotrwałego pobudzenia synaptycznego (LTP, ang. *long term potentia-*

tion) [21]. Wiele symptomów obserwowanych w zespole Retta przypisuje się właśnie obniżonemu poziomowi BDNF. Wywołanie nadprodukcji BDNF w neuronach hipokampalnych pozyskanych z myszy będących modelem zespołu Retta poprawia ich cechy fenotypowe m.in. arboryzację [21]. Z kolei nadprodukcja BDNF w mózgu tych zwierząt zwiększa jego rozmiar, polepsza zdolności lokomotoryczne myszy, redukuje ruchy stereotypowe i przedłuża życie zwierząt [21].

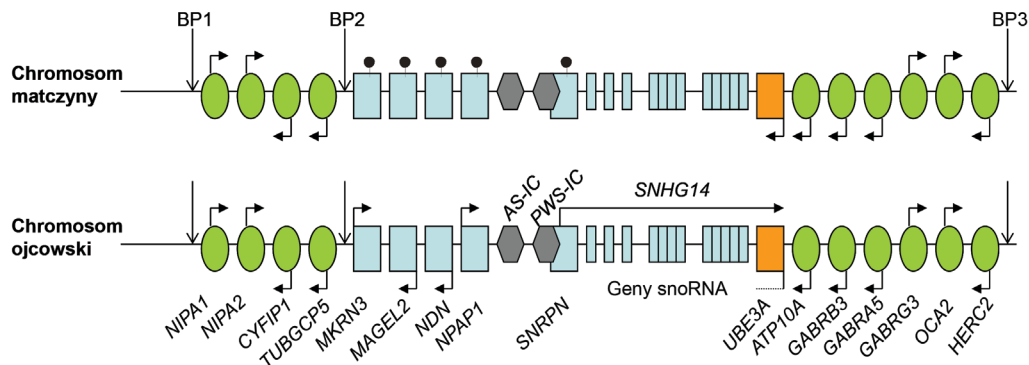
Obecnie pacjentom z zespołem Retta można pomóc tylko w niewielkim stopniu poprzez ćwiczenia fizyczne, logopedyczne, terapię zajęciową, podawanie preparatów wapniowych w celu wzmocnienia kości itp. W Stanach Zjednoczonych prowadzone są próby kliniczne dotyczące m.in. podawania IGF-2 (przekraczającej barierę krew-mózg neurotrofiny o działaniu zbliżonym do BDNF) i związków farmakologicznych zwiększających poziom BDNF.

CHOROBY RZADKIE SPOWODOWANE ZABURZENIAMI W PIĘTNOWANIU GENOMOWYM

Terminem piętno/piętnowanie genomowe (ang. *genomic imprinting*) określa się zjawisko monoallelicznej ekspresji genów zachodzącej, w przypadku pewnych genów, wyłącznie na chromosomie pochodzącym od ojca lub, w przypadku innych genów, wyłącznie na chromosomie pochodzącym od matki. Druga kopia genu (pochodząca, odpowiednio, od matki lub ojca) ulega najczęściej metylacji i jest transkrypcyjnie nieaktywna. U człowieka dotychczas opisano kilkadziesiąt takich genów a wyniki sekwencjonowania całogenomowego pozwalają przewidzieć, że może ich być znacznie więcej. Nie jest jasne dlaczego w przypadku niektórych genów doszło do odstępstwa od zasady bilalelicznej ekspresji zapewniającej większe bezpieczeństwo w sytuacji gdy jedna z kopii genu zostanie uszkodzona, na przykład w wyniku mutacji. Fakt, że „piętnowane” geny pojawiają się u ssaków łżyskowych (występują też u roślin) i ulegają ekspresji głównie w okresie wczesnozarodkowym oraz są odpowiedzialne za wzrost embrionu, dał podstawę teorii konfliktu rodzicielskiego [22]. Zgodnie z tą teorią piętnowanie jest wynikiem konkurencji pomiędzy genami dziedziczonymi od obojga rodziców. Geny ulegające ekspresji na chromosomie pochodzącym od ojca promują maksymalne wykorzystanie zasobów jakimi dysponuje organizm matki do wzrostu potomka. Z kolei geny ulegające ekspresji na chromosomie dziedziczonym od matki działają w kierunku bardziej wyważonego podziału środków pomiędzy potomstwo i organizm samicy, po to by była ona zdolna przetrwać okres ciąży.

ZESPÓŁ PRADERA-WILLIEGO

Zespół Pradera-Williego (PWS, ang. *Prader-Willi syndrome*) jest wieloukładowym schorzeniem, którego pierwsze objawy pojawiają się w wieku niemowlęcym w postaci hipotonii mięśni (obniżone napięcie mięśni), hipogonadyzmu, słabego odruchu ssania i spowolnionego wzrostu. W późniejszym okresie pojawia się z kolei nadmierne łaknienie prowadzące do otyłości i rozwoju cukrzycy typu II. Ty-



Rycina 1. Schemat położenia i regulacji genów w rejonie ch15q11-13. Geny piętnowane oznaczono prostokątami, geny o biallelicznej ekspresji - elipsami. Geny, których ekspresja zachodzi na chromosomie ojcowskim oznaczono kolorem niebieskim, na chromosomie matczym - kolorem pomarańczowym. Strzałki oznaczają aktywną transkrypcję i pokazują jej kierunek. Czarne kółka oznaczają metylację DNA. BP – miejsce delecji (ang. *break point*); AS-IC, PWS-IC – centra piętnowania.

powe cechy fenotypowe to małe dłonie i stopy oraz niski wzrost. Zachowanie przeważającej części chorych (70-90%) nosi cechy autyzmu i charakteryzuje się napadami złości, upartością i skłonnością do manipulacji. Towarzyszy temu lekki lub umiarkowany, rzadziej znaczny, stopień upośledzenia umysłowego. PWS występuje według różnych szacunków z częstością 1:15 000–25 000 urodzeń [23].

PWS jest spowodowany nieprawidłowym funkcjonowaniem genów położonych w rejonie q11-13 na chromosomie 15 (ch15q11-13) pochodzącym od ojca. Rejon ten obejmuje piętnowane geny *SNRPN*, *NDN*, *MKRN3*, *NPAP1*, *MAGEL2* oraz kilka skupisk genów kodujących małe jąderkowe RNA (snoRNAs) [23] a także szereg genów o normalnej biallelicznej ekspresji (Ryc. 1). Ekspresja drugiego allelu piętnowanych genów, na chromosomie pochodzącym od matki, ulega wyciszeniu za sprawą metylacji DNA w odcinku obejmującym ich promotory/początkowe eksony [24,25]. Dysfunkcja w/w genów może być wynikiem delecji tego fragmentu ojcowskiego chromosomu (ok 70% przypadków) lub disomią (występowaniem podwójnej kopii) chromosomu 15 pochodzącego od matki, a w mniej licznych przypadkach (1%) mutacjami, inwersją i innymi aberracjami cytogenetycznymi w tym obszarze lub zmianami w metylacji tzw. centrum piętnowania PWS-IC (IC, ang. *imprinting center*) [26]. Jest to niezmiernie ważny rejon o długości 4.3 kbp obejmujący promotor i pierwszy ekson *SNRPN* (Ryc. 1). Na chromosomie pochodzącym od ojca ten fragment DNA jest wolny od metylacji i pełni funkcję wzmacniacza i aktywatora ekspresji położonych dalej genów [26]. Jego utrata (mikrodelecja) lub epimutacje wywołujące np. metylację DNA, powodują brak ekspresji znajdujących się w tym rejonie genów i są wystarczające do wystąpienia objawów PWS. Na chromosomie pochodzącym od matki rejon ten ulega metylacji czego skutkiem jest brak ekspresji genów.

Funkcja poszczególnych genów zlokalizowanych w rejonie q11-13 i jej związek z symptomami PWS nie została jeszcze wystarczająco poznana, jakkolwiek prace prowadzone na modelach zwierzęcych pozwalają na postawienie pewnych hipotez [23]. Na przykład dysfunkcja genów *MAGEL2* oraz *NDN*, kodujących odpowiednio białko *Magel2* i nekdyne, jest związana ze skłonnością do oty-

łości, gdyż oba białka kontrolują ścieżkę ubiquitynacji i degradacji receptora dla leptyny. Brak *Magel2* powoduje spadek poziomu receptora dla leptyny w podwzgórzu, co skutkuje zwiększeniem apetytu [27]. Ogólnie rzecz ujmując nasilenie objawów choroby koreluje z rozmiarem delecji - pacjenci, u których delecji uległ odcinek chromosomu pomiędzy BP1 i BP3 (BP, ang. *break point*) mają bardziej zaawansowane symptomy choroby niż pacjenci z delecją BP2-BP3 (Ryc. 1). Zatem utrata każdego z genów, w tym również genów niepiętnowanych (których ekspresja w przypadku delecji zachodzi tylko na jednym chromosomie, co wywołuje efekt tzw. haploisuficjencji), przyczynia się do wystąpienia pewnych objawów choroby.

Terapia PWS obejmuje ćwiczenia fizyczne i odpowiednią dietę dla poprawy stanu mięśni i zapobieżenia otyłości. Podawanie hormonu wzrostu pomaga pacjentom osiągnąć wzrost zbliżony do prawidłowego, zmniejsza masę tkanki tłuszczowej, ale też, co ciekawe, redukuje problemy behawioralne.

ZESPÓŁ ANGELMANA

Obraz kliniczny zespołu Angelmana (AS, ang. *Angelman syndrome*) to m.in. małogłowie (bez zmian w strukturze mózgu), dysmorficzne cechy twarzy np. wysunięty język, niezborność ruchów, chwiejny chód, występowanie drgawek, charakterystyczny wzór zapisu EEG, mutyzm, zaburzenia snu, upośledzenie umysłowe w stopniu znacznym. Zachowanie pacjentów charakteryzuje ciekawość, nadaktywność ruchowa, charakterystyczny, pogodny wyraz twarzy i częste wybuchy śmiechu. Zespół ten występuje z częstością 1:12 000–20 000 urodzeń [28].

Zespoły AS i PWS określa się często mianem siostrzanych, gdyż ich pierwotną przyczyną są zmiany w tym samym rejonie genomu tj. ch15q11-13. W przypadku AS dochodzi do utraty funkcjonalnego genu *UBE3A*, kodującego ligazę ubiquityny E3, na chromosomie pochodzącym od matki (Ryc. 1). Jest to najczęściej spowodowane delecją fragmentu matczynego chromosomu 15 obejmującego gen *UBE3A* (około 75% przypadków), rzadziej disomią chromosomu 15 pochodzącego od ojca lub zaburzeniami w piętnowaniu (1–3%). Te ostatnie mogą być

wynikiem, podobnie jak w przypadku PWS, zmian w metylacji DNA na tym obszarze lub mikrodelecją tzw. centrum piętnowania (AS-IC) [28]. W odróżnieniu od genów istotnych w chorobie PWS, których nieaktywne kopie na chromosomie pochodzącym od matki ulegają wyciszeniu pod wpływem metylacji DNA, gen *UBE3A* nie jest zmetylowany na żadnym z dwóch chromosomów. Zahamowanie jego ekspresji na chromosomie pochodzącym od ojca wywołane jest obecnością długiego antysensownego (wobec genu *UBE3A*) transkryptu *SNHG14*, inicjowanego na transkrypcyjnie aktywnym promotorze genu *SNRPN* [29]. Transkrypt ten nie powstaje na chromosomie pochodzącym od matki, gdyż rejon ten jest nieaktywny transkrypcyjnie dzięki metylacji DNA. Jednak epimutacje zaburzające piętnowanie (powodujące utratę metylacji *SNRPN*) lub delecje centrum piętnowania (AS-IC) decydującego o wzorze metylacji, skutkują aktywnością transkrypcyjną genu *SNRPN* na chromosomie pochodzącym od matki, powstaniem transkryptu *SNHG14* i zahamowaniem ekspresji *UBE3A*. Ponieważ wzór piętnowania ustala się na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego wielu pacjentów, u których choroba wywołana jest tym typem zmian, wykazuje mozaicyzm tzn. posiada zarówno komórki z prawidłowym jak i wadliwym piętnowaniem w tym rejonie. Tacy pacjenci mają łżejsze objawy choroby niż ci, u których wady obecne są we wszystkich komórkach [27]. Co ciekawe transkrypt *SNHG14* tylko w komórkach neuronalnych jest na tyle długi, że obejmuje fragment genu *UBE3A* i hamuje jego transkrypcję; w innych typach komórek transkrypt *SNHG14* jest krótszy i gen *UBE3A* ulega transkrypcji z obu alleli.

Podobnie jak w przypadku PWS bezpośredni związek pomiędzy utratą genu *UBE3A* a objawami choroby nie jest do końca jasny. Doświadczenia na modelach zwierzęcych potwierdziły, że brak ekspresji *UBE3A* na chromosomie matczym powoduje upośledzenie funkcji lokomotorycznych oraz zdolności uczenia się [30]. Wśród substratów *UBE3A* tj. białek, których degradacja jest zakłócona w przypadku braku tej ligazy są m.in. ECT2, p53, p27, HR23A, Arc i efeksyna 5. Każde z tych białek ma jakiś związek z kondycją neuronów (Arc i efeksyna uczestniczą w tworzeniu synaps, p27 i p53 są ważne dla przeżywalności neuronów). Z kolei występowanie drgawek przypisuje się utracie jednej kopii (haploinsuficjencji) niepiętnowanych genów *GABRB3*, *GABRA5* i *GABRG3* kodujących receptory dla kwasu gamma-aminomasłowego [31]. W zależności od symptomów w terapii AS stosuje się leki przeciwdrgawkowe, ćwiczenia ruchowe i logopedyczne.

CHOROBY RZADKIE SPOWODOWANE ZABURZENIAMI W POTRANSLACYJNYCH MODYFIKACJACH BIAŁEK HISTONOWYCH

ZESPÓŁ RUBINSTEINA-TAYBIEGO

Dzieci z zespołem Rubinsteina-Taybiego (RSTS, ang. *Rubinstein-Taybi syndrome*) charakteryzują się małą głową, hipotonią, niskim wzrostem i opóźnionym rozwojem psychomotorycznym (zwykle zaczynają siedzieć w 2, mówić w 4–5 roku życia). Z cech zewnętrznych typowe są dysmorficzne cechy twarzy np. nisko osadzony nos, ze-

wewnętrzne kąciaki oczu położone niżej niż wewnętrzne. U osób z zespołem RSTS częste są zakażenia górnych dróg oddechowych, problemy kardiologiczne, wady kostne klatki piersiowej. Chorzy wykazują zwiększoną podatność na nowotwory, zwłaszcza hematologiczne i nowotwory mózgu (tak złośliwe jak i łagodne). Obraz dopełnia niepełnosprawność intelektualna od umiarkowanej do głębokiej. Choroba dotyczy obu płci i występuje z częstością 1:125 000 [5].

Badania na materiale genetycznym pacjentów wykazały, że w 45-55% przypadków dochodzi do translokacji, mutacji lub delecji w obrębie chromosomu 16, locus p13.3 (ch16p13.3). W rejonie tym znajduje się gen *CREBBP* kodujący acetylotransferazę CBP (ang. *CREB binding protein*). Rzadziej (3% przypadków) znajdowane są delecje/mutacje w locus q13.2 chromosomu 22 (ch22q13.2), gdzie znajduje się gen kodujący homolog CBP o nazwie p300 (ang. *E1A-binding protein p300*), o sekwencji aminokwasowej w 63% zgodnej z sekwencją CBP. W wyniku powyższych mutacji gen kodujący CBP (lub p300) ulega ekspresji tylko z jednego zamiast z dwóch chromosomów, czyli mamy do czynienia ze zjawiskiem tzw. haploinsuficjencji. Etiologia pozostałych przypadków RSTS nie jest znana. Białko CBP po raz pierwszy opisano jako koaktywator czynnika transkrypcyjnego CREB [32]. CBP i p300 są ko-faktorami licznych czynników transkrypcyjnych, w tym tych zaangażowanych w regulację aktywności neuronalnej tj. c-Fos, c-Jun, CREB [5]. Oba białka posiadają aktywność acetylotransferaz a ich najważniejszymi substratami są m.in. białka histonowe, które wraz z DNA stanowią składnik nukleosomów, oraz czynnik transkrypcyjny p53. Acetylacja jest jedną z licznych, obok np. fosforylacji, metylacji i ubikwitylacji, modyfikacji jakim mogą ulegać histony. Modyfikacje te mają istotny wpływ na oddziaływanie histonów z DNA, a w konsekwencji na strukturę chromatyny i transkrypcję genów [3]. Acetylacja reszt lizyny w białkach histonowych powoduje neutralizację dodatniego ładunku tej reszty aminokwasowej, co prowadzi do osłabienia oddziaływania z DNA. To z kolei sprzyja rozluźnieniu struktury chromatyny i aktywacji transkrypcji. Reakcja odwrotna, deacetylacja histonów, katalizowana przez enzymy o aktywności deacetylaz, zwiększa powinowactwo histonów do DNA i prowadzi do kondensacji chromatyny oraz zahamowania procesu transkrypcji. Białka CBP i p300 acetylują m.in. następujące reszty lizyny (K) w histonach: H4K25, H3K14, H3K18, H3K27 i H3K56, ale posiadają też specyficzne substraty i dlatego nie są w pełni zastępowalne [5].

Doświadczenia na myszach z nieczynną jedną kopią genu *CREBBP* wykazały, że mają one obniżony poziom CBP, niższy poziom acetylacji specyficznych reszt lizyny w histonach (H3K14, H4K18 i H2BK12) i zmieniony wzór ekspresji genów zależnych od CBP [33]. Wykazano, że haploinsuficjencja CBP powodowała zakłócenia w różnicowaniu prekursorów neuronów korowych [34]. Zwierzęta takie wykazywały cechy przypominające symptomy RSTS m.in. zaburzenia plastyczności synaptycznej, pamięci długotrwałej a także spadek LTP. Co ciekawe, wykazano, że podawanie inhibitora fosfodiesterazy (enzymu rozkładającego cAMP, które jest aktywatorem kinazy A fosforylu-

jącej i aktywującej czynnik transkrypcyjny CREB) [35] powoduje poprawę wyników testów. Wskazuje to, że wyżej wymienione symptomy neurologiczne są skutkiem obniżonej aktywności czynnika CREB spowodowanej zapewne niewystarczającym poziomem jego koaktywatora, acetylotransferazy CBP. Stwierdzono także, że podawanie inhibitorów deacetylaz powoduje częściowe ustąpienie objawów niedoboru CBP. Z kolei zwiększona podatność osób z zespołem RSTS na nowotwory może być wynikiem obniżonej acetylacji czynnika p53, supresora nowotworów. Acetylacja p53, zachodząca w odpowiedzi na uszkodzenia DNA i inne rodzaje stresu, zwiększa jego stabilność i zapobiega degradacji [36]. Aktywność p53 umożliwia apoptozę uszkodzonych komórek bądź zatrzymanie cyklu komórkowego do czasu naprawy uszkodzeń DNA; zaburzenia w acetylacji/aktywności p53 powodują, że zmiany w DNA nie zostaną naprawione, mogą zostać przekazane komórkom potomnym i stać się przyczyną rozwoju nowotworu.

Osoby z zespołem Rubinsteina-Taybiego powinny otrzymywać opiekę i poradnictwo w zakresie poszczególnych objawów. Możliwe są chirurgiczne korekty niektórych wad budowy.

ZESPÓŁ KLEEFSTRY

Dzieci z zespołem Kleefstry (ang. *Kleefstra syndrome*) rodzą się z normalną wagą, ale często występują problemy z karmieniem oraz refluks żołądkowo-przełykowy. W późniejszym okresie pojawia się hipotonia mięśniowa, dysmorfie twarzy (np. wystający język, nietypowy kształt brwi), drgawki. Pojawiają się trudności w nauce będące wynikiem ogólnego opóźnienia rozwoju. Obserwuje się także objawy zbliżone do autyzmu, zaburzenia snu, wybuchy emocjonalne i zachowania agresywne. Często występuje też otyłość i zaburzenia pracy serca.

Przyczyną choroby jest delecja końcowego fragmentu długiego ramienia chromosomu 9q34.3 lub mutacje w tym rejonie [5,37]. Oba defekty powodują ekspresję genu *EHMT1* tylko z jednego chromosomu (haploinsuficjencję). *EHMT1* koduje białko o aktywności metylotransferazy histonowej. Metylacja jest bardzo częstą modyfikacją różnych typów histonów zachodzącą na resztach lizyny i, rzadziej, argininy [3]. W przeciwieństwie do acetylacji histonów, której wynikiem jest zawsze osłabienie wiązania pomiędzy białkami histonowymi i DNA, co prowadzi do rozluźnienia struktury chromatyny i stymulacji transkrypcji, metylacja może mieć różny wpływ na transkrypcję z zależności od tego, której reszty aminokwasowej i jakiego histonu dotyczy [3]. Metylotransferaza *EHMT1* jest w dużej mierze specyficzna wobec reszty lizyny 9 histonu 3 (H3K9) i katalizuje jej mono- i dimetylację. Mono-, di- i trimetylacja H3K9 powoduje represję transkrypcji. Modyfikacja ta może być wprowadzana przez kilka różnych metylotransferaz histonowych, ale nie są one całkowicie zastępowalne w swojej funkcji. Metylotransferaza *EHMT1* wydaje się być aktywna zwłaszcza na promotorach genów regulowanych przez czynniki transkrypcyjne E2F6 i Myc [5]. Całkowity brak *EHMT1* w komórkach powoduje obniżenie poziomu H3K9met1/2 oraz H3K9met3. Ostatnie badania wykazały jednak, że paradoksalnie, u myszy

z delecją jednej kopii genu *EHMT1* obserwuje się podwyższony poziom trimetylacji H3K9, co sugeruje, że metylotransferaza *EHMT1* utrudnia innym metylotransferazom dalszą metylację tzn. trimetylację tej reszty lizyny [37]. Myszy heterozygotyczne wobec genu *EHMT1* wykazują słabszą arboryzację neuronów hipokampalnych oraz słabszy rozwój sieci neuronalnych [38]. Co ciekawe, testy behawioralne myszy *EHMT1* (-/+) nie potwierdziły tak głębokich zaburzeń funkcjonalnych, jakie obserwuje się u pacjentów z zespołem Kleefstry u ludzi [39].

Dla chorych z zespołem Kleefstry zalecana jest rehabilitacja ruchowa, terapia logopedyczna i zajęciowa. Drgawki leczone są farmakologicznie. Niektóre inne wady mogą być korygowane chirurgicznie.

CHOROBY RZADKIE SPOWODOWANE ZMIANAMI W POZIOMIE miRNA

ZESPÓŁ DIGEORGE'A

Zespół DiGeorge'a (ang. *DiGeorge syndrome*) jest niezwykle heterogenny jeżeli chodzi o rodzaj i natężenie objawów. Charakteryzuje się przede wszystkim zaburzeniami w rozwoju grasicy oraz dysfunkcją gruczołów przytarczycznych, do których dochodzi w okresie płodowym. Niedorozwój grasicy powoduje pierwotny niedobór oporności wywołany obniżonym poziomem limfocytów T, a w związku z tym zwiększoną podatność na choroby wirusowe, bakteryjne i grzybicze. Niedorozwój gruczołów przytarczycznych może powodować hipokalcemię. Częste są też wrodzone wady serca, wady nerek i choroby autoimmunologiczne. Dzieci z tym zespołem mają trudności w uczeniu. Chorzy wykazują też zwiększone ryzyko zachorowania na choroby psychiczne, zwłaszcza na schizofrenię [5].

W zespole DiGeorge'a, nazywanym również zespołem mikrodelecji 22q11, dochodzi do utraty liczącego od 1.5 do 3.0 Mbp fragmentu chromosomu 22 (ch22q11.2) w obrębie którego znajduje się ponad 35 różnych genów kodujących białka [40] i 7 kodujących miRNA [41]. Wielość możliwych efektów wywołanych zaburzeniami funkcji takiej liczby genów powoduje występowanie wielu różnych fenotypów i, w konsekwencji, ich niejednoznaczną klasyfikację [40]. Jednym z genów znajdujących się w obszarze delecji jest *DGCR8* (ang. *DiGeorge syndrome critical region gene 8*) kodujący białko *DGCR8* [42]. *DGCR8* ma zdolność wiązania dwuniciowego RNA i bierze udział w procesie dojrzewania miRNA. miRNA są małymi niekodującymi RNA, które wiążą się do komplementarnych sekwencji w rejonie 3'UTR mRNA genów docelowych i blokują translację lub powodują degradację miRNA [4]. Pierwotny transkrypt liczącego zwykle 22 nukleotydy miRNA, tzw. pri-miRNA, jest długą cząsteczką, której trzon stanowi, licząca 33 pary zasad, dwuniciowa struktura tzw. spinki do włosów. Cząsteczka pri-miRNA jest cięta przez kompleks białkowy składający się z RNAzy Drosha oraz białka *DGCR8* do postaci pre-miRNA, a następnie procesowana do postaci dojrzałego miRNA [4].

Doświadczenia na myszach z hemizygotyczną delecją naśladującą delecję obserwowaną w zespole DiGeorge'a

lub ze specyficzną inaktywacją jednej kopii genu *DGCR8* pokazały, że wykazują one szereg objawów typowych dla pacjentów z tym zespołem. Ich neurony mają zmienioną morfologię, a zwierzęta wykazują zaburzenia pamięci; zaobserwowano także zmiany w poziomie wielu miRNA [43]. Inaktywacja genu *DGCR8* w grzebieniu nerwowym powodowała poważne zaburzenia w kształtowaniu się układu naczyniowo-sercowego, a konkretnie tętnic płucnych i aorty wstępującej, w okresie embrionalnym, spowodowane apoptozą i zaburzoną migracją budujących je komórek [44]. Brak *DGCR8* w komórkach mięśni gładkich dorosłych myszy hamował ich proliferację i migrację, co również przekładało się na funkcjonowanie naczyń, a także wywoływał zmiany w poziomie miRNA [45]. Wzrost stężenia niektórych miRNA obserwowany u ludzi chorych na schizofrenię łączony jest również z dysfunkcją *DGCR8* i podatnością chorych z zespołem DiGeorge'a na tę chorobę [46]. Badania asocjacyjne wykazały znaczącą korelację pomiędzy zmianami w poziomie miRNA, których biogeneza zależy od *DGCR8* oraz tych kodowanych w obszarze *ch22q11.2*, a ekspresją genów powiązanych z rozwojem schizofrenii [41].

Chorzy z zespołem DiGeorge'a powinni uzyskiwać pomoc w zależności od rodzaju i nasilenia objawów. Na przykład podawanie preparatów wapniowych redukuje hipokalcemię zaś szczepienia pozwalają zwiększyć odporność chorych. Możliwe są chirurgiczne korekty niektórych wad, w tym wad serca. Zalecane są także różnego rodzaju terapie wspomagające rozwój fizyczny i intelektualny dzieci.

PODSUMOWANIE

Choroby rzadkie o podłożu epigenetycznym ze względu na wieloukładowość i heterogenność objawów stanowią poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Leczenie, jakkolwiek prawie wyłącznie objawowe, chirurgiczna korekta wad oraz stosowanie różnorodnych form terapii stymulują rozwój dzieci i zwiększają komfort życia dorosłych. Dlatego niezwykle istotne jest aby jak najwięcej chorych objętych było odpowiednią opieką. Niemniej jednak nadzieje chorych związane są z terapiami przyszłości. O ile terapia genetyczna wydaje się być nadal dosyć odległym rozwiązaniem to leczenie farmakologiczne wspomagające aktywność/poziom enzymów/białek, które uległy zaburzeniu na skutek pierwotnych zmian w mechanizmie epigenetycznym są już, w przypadku niektórych chorób, stosowane lub znajdują się w fazie badań klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Klose RJ, Bird AP (2006) Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 31: 89-97
- Guz J, Foksiński M, Oliński R (2010) Mechanizm metylacji i demetylacji DNA -znaczenie w kontroli ekspresji genów. *Postepy Biochem* 56: 7-15
- Lawrence M, Daujat S, Schneider R (2016) Lateral thinking -how histone modifications regulate gene expression. *Trends Genet* 32: 42-56
- He L, Hannon GJ (2004) MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 5: 522-531
- Berdasco M, Esteller M (2013) Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. *Hum Genet* 132: 359-383


- Mroczek M, Kabzińska D, Kochański A (2015) Molecular pathogenesis, experimental therapy and genetic counseling in hereditary sensory neuropathies. *Acta Neurobiol Exp* 75: 126-143
- Siedlecki P, Zielenkiewicz P (2006) Mammalian DNA methyltransferases. *Acta Biochim Pol* 53: 245-56
- Klein CJ, Botuyan MV, Wu Y, Ward CJ, Nicholson GA, Hammans S, Hojo K, Yamanishi H, Karpf AR, Wallace DC, Simon M, Lander C, Boardman LA, Cunningham JM, Smith GE, Litchy WJ, Boes B, Atkinson EJ, Middha S, B Dyck PJ, Parisi JE, Mer G, Smith DI, Dyck PJ (2011) Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss. *Nat Genet* 43: 595-600
- Eckersley-Maslin MA, Alda-Catalinas C, Reik W (2018) Dynamics of the epigenetic landscape during the maternal-to-zygotic transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* doi: 10.1038/s41580-018-0008-z
- Smets M, Link S, Wolf P, Schneider K, Solis V, Ryan J, Meilinger D, Qin W, Leonhardt H (2017) DNMT1 mutations found in HSNIE patients affect interaction with UHRF1 and neuronal differentiation. *Hum Mol Genet* 26: 1522-1534
- Baets J, Duan X, Wu Y, Smith G, Seeley WW, Mademan I, McGrath NM, Beadell NC, Khoury J, Botuyan MV, Mer G, Worrell GA, Hojo K, DeLeon J, Laura M, Liu YT, Senderek J, Weis J, Van den Bergh P, Merrill SL, Reilly MM, Houlden H, Grossman M, Scherer SS, De Jonghe P, Dyck PJ, Klein CJ (2015). Defects of mutant DNMT1 are linked to a spectrum of neurological disorders. *Brain* 138: 845-61
- Wang Z, Tang B, He Y, Jin P (2016) DNA methylation dynamics in neurogenesis. *Epigenomics* 8: 401-414
- Fan G, Beard C, Chen RZ, Csankovszki G, Sun Y, Siniiaia M, Biniszkiwicz D, Bates B, Lee PP, Kuhn R, Trumpp A, Poon C, Wilson CB, Jaenisch R (2001) DNA hypomethylation perturbs the function and survival of CNS neurons in postnatal animals. *J Neurosci* 21:788-797
- Rhee KD, Yu J, Zhao CY, Fan G, Yang XJ (2012) Dnmt1-dependent DNA methylation is essential for photoreceptor terminal differentiation and retinal neuron survival. *Cell Death Dis* 22: e427
- Dziwota E, Falkowska U, Adamczyk K, Adamczyk D, Stefańska A, Pawęzka J, Olajossy M (2016) Silent angels the genetic and clinical aspects of Rett syndrome. *Curr Probl Psychiatry* 17: 282-296
- Ip JPK, Mellios N, Sur M (2018) Rett syndrome insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 19: 368-382
- Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, Qin J, Zoghbi HY (2008) MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 320: 1224-1229
- Armstrong DD (1995) The neuropathology of Rett syndrome - overview. *Neuropediatrics* 26: 100-104
- Luikenhuis S, Giacometti E, Beard C, Jaenisch R.(2004) Expression of MeCP2 in postmitotic neurons rescues Rett syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 10: 6003-6008.
- Wang H, Chan SA, Ogier M, Hellard D, Wang Q, Smith C, Katz DM (2006) Dysregulation of brain-derived neurotrophic factor expression and neurosecretory function in *Mecp2* null mice. *J Neurosci* 26: 10911-10915
- Li W, Pozzo-Miller L. (2014) BDNF deregulation in Rett syndrome. *Neuropharmacology* 76: 737-746
- Moore T, Haig D (1991) Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 7: 45-49
- Cheon CK (2016). Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Willi-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2: 126-135
- Glenn CC, Saitoh S, Jong MT, Filbrandt MM, Surti U, Driscoll DJ, Nicholls RD (1996) Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet* 58: 335-346
- Jay P, Rougeulle C, Massacrier A, Moncla A, Mattei MG, Malzac P, Roëckel N, Taviaux S, Lefranc JL, Cau P, Berta P, Lalande M, Muscatelli F (1997) The human *necdin* gene, *NDN*, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi syndrome chromosomal region. *Nat Genet* 17: 357-361
- Kantor B, Shemer R, Razin A (2006) The Prader-Willi/Angelman imprinted domain and its control center. *Cytogenet Genome Res* 113: 300-305

27. Wijesuriya TM, De Ceuninck L, Masschaele D, Sanderson MR, Carias KV, Tavernier J, Wevrick R (2017) The Prader-Willi syndrome proteins MAGEL2 and necdin regulate leptin receptor cell surface abundance through ubiquitination pathways. *Hum Mol Genet* 26: 4215-4230
28. Buiting K, Williams C, Horsthemke B (2016) Angelman syndrome - insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 12: 584-593
29. Rougeulle C, Cardoso C, Fontés M, Colleaux L, Lalande M (1998) An imprinted antisense RNA overlaps *UBE3A* and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet* 19: 15-16
30. Miura K, Kishino T, Li E, Webber H, Dikkes P, Holmes GL (2002) Neurobehavioral and electroencephalographic abnormalities in *Ube3a* maternal-deficient mice. *Neurobiol Dis* 9: 149-159
31. Roden WH, Peugh LD, Jansen LA (2010) Altered GABA(A) receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neurosci Lett* 483: 167-172
32. Chrivia JC, Kwok RP, Lamb N, Hagiwara M, Montminy MR, Goodman RH (1993) Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. *Nature* 365: 855-859
33. Alarcón JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER, Barco A (2004) Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP[±] mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 42: 947-959
34. Wang J, Weaver IC, Gauthier-Fisher A, Wang H, He L, Yeomans J, Wondisford F, Kaplan DR, Miller FD (2010) CBP histone acetyltransferase activity regulates embryonic neural differentiation in the normal and Rubinstein-Taybi syndrome brain. *Dev Cell* 18: 114-125
35. Park E, Kim Y, Ryu H, Kowall NW, Lee J, Ryu H (2014) Epigenetic mechanisms of Rubinstein-Taybi syndrome. *Neuromolecular Med* 16: 16-24
36. Gu B, Zhu WG (2012) Surf the post-translational modification network of p53 regulation. *Int J Biol Sci* 8: 672-684
37. Iacono G, Dubos A, Méziane H, Benevento M, Habibi E, Mandoli A, Riet F, Selloum M, Feil R, Zhou H, Kleefstra T, Kasri NN, van Bokhoven H, Herault Y, Stunnenberg HG (2018) Increased H3K9 methylation and impaired expression of Protocadherins are associated with the cognitive dysfunctions of the Kleefstra syndrome. *Nucleic Acids Res* 46: 4950-4965
38. Martens MB, Frega M, Classen J, Epping L, Bijvank E, Benevento M, van Bokhoven H, Tiesinga P, Schubert D, Nadif Kasri N (2016) Euchromatin histone methyltransferase 1 regulates cortical neuronal network development. *Sci Rep* 6: 35756
39. Benevento M, Iacono G, Selten M, Ba W, Oudakker A, Frega M, Keller J, Mancini R, Lewerissa E, Kleefstra T, Stunnenberg HG, Zhou H, van Bokhoven H, Nadif Kasri N (2016) Histone methylation by the Kleefstra syndrome protein EHMT1 mediates homeostatic synaptic scaling. *Neuron* 91: 341-355
40. Kobrynski LJ, Sullivan KE (2007) Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 370: 1443-1152
41. Merico D, Costain G, Butcher NJ, Warnica W, Ogura L, Alfred SE, Brzustowicz LM, Bassett AS (2014) MicroRNA dysregulation, gene networks, and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Front Neurol* 5:238
42. Shiohama A, Sasaki T, Noda S, Minoshima S, Shimizu N (2003) Molecular cloning and expression analysis of a novel gene DGCR8 located in the DiGeorge syndrome chromosomal region. *Biochem Biophys Res Commun* 304: 184-90
43. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, Wan X, Pavlidis P, Mills AA, Karayiorgou M, Gogos JA (2008) Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet* 40: 751-760
44. Chapnik E, Sasson V, Brelloch R, Hornstein E (2012) Dgcr8 controls neural crest cells survival in cardiovascular development. *Dev Biol* 362: 50-56
45. Zou Y, Chen Z, Jennings BL, Zhao G, Gu Q, Bhattacharya A, Cui Y, Yu B, Malik KU, Yue J (2018) Deletion of DGCR8 in VSMCs of adult mice results in loss of vascular reactivity, reduced blood pressure and neointima formation. *Sci Rep* 23: 1468
46. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ (2010) Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry* 15: 1176-1189

Rare diseases with epigenetic background

Wiesława Leśniak 

Laboratory of Calcium Binding Proteins, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, 3 Pasteura St., 02-093 Warsaw

 e-mail: w.lesniak@nencki.gov.pl

Key words: rare diseases, epigenetics, DNA methylation, microRNA, histone modification, genomic imprinting.

ABSTRACT

Rare diseases with epigenetic background arise due to dysregulation of factors/processes that control epigenetic modifications of chromatin and miRNA level. They are usually caused by point mutations or chromosomal aberrations, such as deletions, which occur *de novo* during early embryonic development. They represent a heterogeneous group of multisystem diseases that mostly affect the nervous system and account for intellectual disability, mild to severe, of affected people. Studies on animal models not only provide a better insight into the molecular mechanisms of the observed anomalies and allow us to causally link the initial alteration in the genome with disease symptoms, but also deliver invaluable data that facilitate the design of effective therapies. Patients suffering from these diseases should receive comprehensive medical care, undergo adequate behavioral and/or occupational therapies, and have access to advanced treatment methods. This work provides information on typical symptoms, molecular basis and the current state of knowledge about selected rare diseases with epigenetic background.